

明細書

医薬組成物

技術分野

本発明は、アデノシン A_{2A}受容体拮抗作用を有する化合物と抗うつ薬とを含有する医薬組成物等に関する。

背景技術

従来、(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩はアデノシン A_{2A}受容体拮抗作用を示し、うつ病等の治療剤として有用であることが知られている（特許第 2928386 号公報）。

また、アデノシン A_{2A}受容体拮抗作用を有する非キサンチン誘導体と抗うつ薬を含有する医薬組成物が知られている（WO03/022283）。

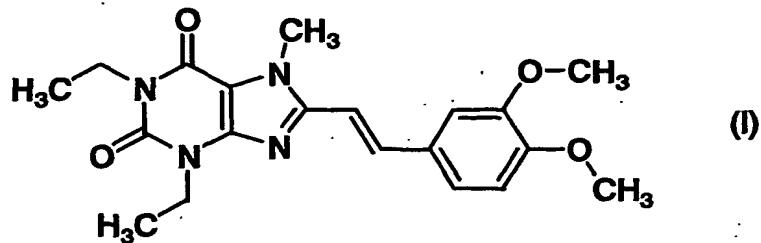
一方、うつ病の治療において三環系抗うつ剤、四環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、ドパミン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤等の投与またはそれらの併用投与がなされている。しかし、これらの投与においては、例えば自律神経系副作用、心毒性、消化器系副作用（例えば恶心、食欲不振、軟便、下痢等）、性機能不全、離脱症候群、錐体外路系障害、セロトニン症候群、体重減少、不安焦燥、高齢者における抗利尿ホルモン不適合症候群、閉尿、排尿困難、発疹、頭痛、動悸等の副作用が医療上の問題となっている〔ファルマシア, 38, 737-742, (2001)〕。また、うつ病の治療においてモノアミンオキシダーゼ阻害剤投与がなされている。しかし、ここでも例えば重篤な肝機能障害、血圧上昇等の副作用が医療上の問題となっている〔ファルマシア, 38, 737-742 (2001)〕。

発明の開示

本発明の目的は、例えば(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩と抗うつ薬とを含有する医薬組成物等を提供することにある。

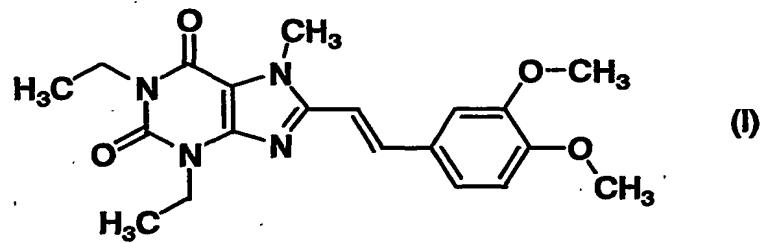
本発明は、以下の(1)～(118)に関する。

(1) (a)式(I)



で表される(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩と(b)抗うつ薬とを含有する医薬組成物。

(2) 抗うつ薬と同時にまたは時間を置いて別々に投与するための式(I)



で表される(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

(3) 抗うつ薬が三環系抗うつ剤、四環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、ドパミン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、モノアミンオキシダーゼ阻害剤またはセロトニン2(5-HT₂)アンタゴニストである上記(1)または(2)記載の医薬組成物。

(4) 抗うつ薬が三環系抗うつ剤である上記(1)または(2)記載の医薬組成物。

(5) 三環系抗うつ剤が塩酸イミプラミン、塩酸クロミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、マレイン酸トリミプラミン、ロフェプラミン、塩酸ロフェプラミン、塩酸

ドスレピン、プロトリプチリン、ドキセピンまたは塩酸デシプラミンである上記(4)記載の医薬組成物。

(6) 抗うつ薬が四環系抗うつ剤である上記(1)または(2)記載の医薬組成物。

(7) 四環系抗うつ剤が塩酸マプロチリン、塩酸ミアンセリンまたはマレイン酸セチプチリンである上記(6)記載の医薬組成物。

(8) 抗うつ薬が選択的セロトニン再取り込み阻害剤である上記(1)または(2)記載の医薬組成物。

(9) 選択的セロトニン再取り込み阻害剤が塩酸フルオキセチン、塩酸セルトラリン、塩酸パロキセチン、塩酸パロキセチン水和物、臭化水素酸チタロプラム、マレイン酸フルボキサミン、塩酸トラゾドンまたは塩酸ネファゾドンである上記(8)記載の医薬組成物。

(10) 抗うつ薬が選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である上記(1)または(2)記載の医薬組成物。

(11) 選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤がメシル酸レボキセチン、ミルタザピン、塩酸マプロチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、プロピオノンまたは塩酸プロピオノンである上記(10)記載の医薬組成物。

(12) 抗うつ薬がセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である上記(1)または(2)記載の医薬組成物。

(13) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤が塩酸ミルナシプラン、塩酸ベンラファキシンまたは塩酸デュロキセチンである上記(12)記載の医薬組成物。

(14) 抗うつ薬がドパミン再取り込み阻害剤である上記(1)または(2)記載の医薬組成物。

(15) ドパミン再取り込み阻害剤が塩酸ベンラファキシンである上記(14)記載の医薬組成物。

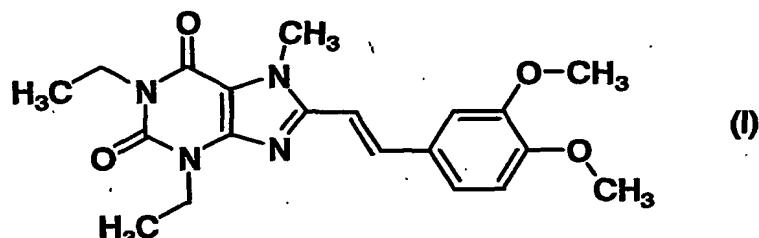
(16) 抗うつ薬がモノアミンオキシダーゼ阻害剤である上記(1)または(2)記載の医薬組成物。

(17) モノアミンオキシダーゼ阻害剤が塩酸セレギリン、メシル酸サフィナミドまたはモクロベミドである上記(16)記載の医薬組成物。

(18) 抗うつ薬が 5-HT₂ アンタゴニストである上記(1)または(2)記載の医薬組成物。

(19) 5-HT₂ アンタゴニストがミルタザピン、塩酸トラゾドンまたは塩酸ネファゾドンである上記(18)記載の医薬組成物。

(20) (a)式(I)



で表される(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩と(b)抗うつ薬とを含有し、それらを同時にまたは時間を置いて別々に投与するためのうつ病の治療剤。

(21) 抗うつ薬が三環系抗うつ剤、四環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、ドパミン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、モノアミンオキシダーゼ阻害剤または 5-HT₂ アンタゴニストである上記(20)記載のうつ病の治療剤。

(22) 抗うつ薬が三環系抗うつ剤である上記(20)記載のうつ病の治療剤。

(23) 三環系抗うつ剤が塩酸イミプラミン、塩酸クロミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、マレイン酸トリミプラミン、ロフェプラミン、塩酸ロフェプラミン、塩酸ドスレピン、プロトリプチリン、ドキゼピンまたは塩酸デシプラミンである上記(22)記載のうつ病の治療剤。

(24) 抗うつ薬が四環系抗うつ剤である上記(20)記載のうつ病の治療剤。

(25) 四環系抗うつ剤が塩酸マプロチリン、塩酸ミアンセリンまたはマレイン酸セチチルチリンである上記(24)記載のうつ病の治療剤。

(26) 抗うつ薬が選択的セロトニン再取り込み阻害剤である上記(20)記載のうつ病の治療剤。

(27) 選択的セロトニン再取り込み阻害剤が塩酸フルオキセチン、塩酸セルトラリン、塩酸パロキセチン、塩酸パロキセチン水和物、臭化水素酸チタロプラム、マレイン酸フルボキサミン、塩酸トラゾドンまたは塩酸ネファゾドンである上記(26)記載のうつ病の治療剤。

(28) 抗うつ薬が選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である上記(20)記載のうつ病の治療剤。

(29) 選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤がメシル酸レボキセチン、ミルタザピン、塩酸マプロチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、プロピオニンまたは塩酸プロピオニンである上記(28)記載のうつ病の治療剤。

(30) 抗うつ薬がセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である上記(20)記載のうつ病の治療剤。

(31) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤が塩酸ミルナシプラン、塩酸ベンラファキシンまたは塩酸デュロキセチンである上記(30)記載のうつ病の治療剤。

(32) 抗うつ薬がドバミン再取り込み阻害剤である上記(20)記載のうつ病の治療剤。

(33) ドバミン再取り込み阻害剤が塩酸ベンラファキシンである上記(32)記載のうつ病の治療剤。

(34) 抗うつ薬がモノアミンオキシダーゼ阻害剤である上記(20)記載のうつ病の治療剤。

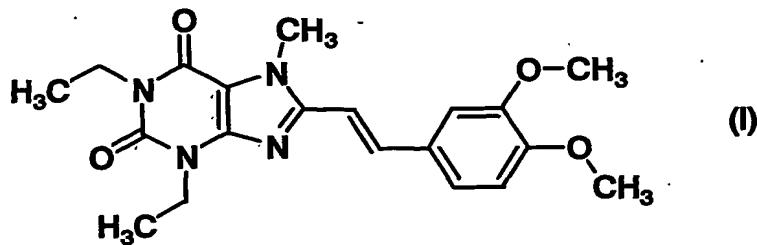
(35) モノアミンオキシダーゼ阻害剤が塩酸セレギリン、メシル酸サフィナミドまたはモクロベミドである上記(34)記載のうつ病の治療剤。

(36) 抗うつ薬が5-HT₂アンタゴニストである上記(20)記載のうつ病の治療剤。

(37) 5-HT₂アンタゴニストがミルタザピン、塩酸トラゾドンまたは塩酸ネファゾドンである上記(36)記載のうつ病の治療剤。

(38) 抗うつ薬と同時にまたは時間を置いて別々に投与するため

の式(I)



で表される(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

(39) 抗うつ薬が三環系抗うつ剤、四環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、ドパミン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、モノアミンオキシダーゼ阻害剤または5-HT₂アンタゴニストである上記(38)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

(40) 抗うつ薬が三環系抗うつ剤である上記(38)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

(41) 三環系抗うつ剤が塩酸イミプラミン、塩酸クロミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、マレイン酸トリミプラミン、ロフェプラミン、塩酸ロフェプラミン、塩酸ドスレピン、プロトリプチリン、ドキセピンまたは塩酸デシプラミンである上記(40)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

(42) 抗うつ薬が四環系抗うつ剤である上記(38)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

(43) 四環系抗うつ剤が塩酸マプロチリン、塩酸ミアンセリンまた

はマレイン酸セチプチリンである上記(42)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

(44) 抗うつ薬が選択的セロトニン再取り込み阻害剤である上記(38)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

(45) 選択的セロトニン再取り込み阻害剤が塩酸フルオキセチン、塩酸セルトラリン、塩酸パロキセチン、塩酸パロキセチン水和物、臭化水素酸チタロプラム、マレイン酸フルボキサミン、塩酸トラゾドンまたは塩酸ネファゾドンである上記(44)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

(46) 抗うつ薬が選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である上記(38)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

(47) 選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤がメシリ酸レボキセチン、ミルタザピン、塩酸マプロチリン、塩酸ノルトリプロチリン、アモキサピン、ブロピオノンまたは塩酸ブロピオノンである上記(46)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

(48) 抗うつ薬がセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である上記(38)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

(49) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤が塩酸ミルナシプラン、塩酸ベンラファキシンまたは塩酸デュロキセチンである上記(48)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

(50) 抗うつ薬がドパミン再取り込み阻害剤である上記(38)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

(51) ドパミン再取り込み阻害剤が塩酸ベンラファキシンである上記(50)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

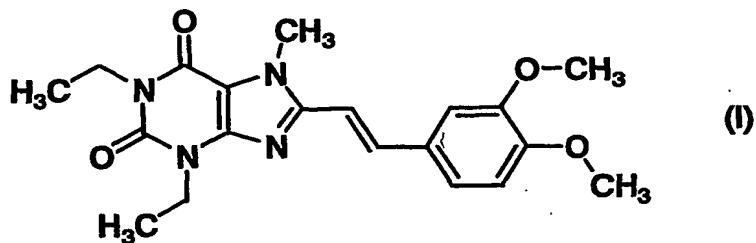
(52) 抗うつ薬がモノアミンオキシダーゼ阻害剤である上記(38)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

(53) モノアミンオキシダーゼ阻害剤が塩酸セレギリン、メシル酸サフィネミドまたはモクロベミドである上記(52)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

(54) 抗うつ薬が5-HT₂アンタゴニストである上記(38)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

(55) 5-HT₂アンタゴニストがミルタザピン、塩酸トラゾドンまたは塩酸ネファゾドンである上記(54)記載の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

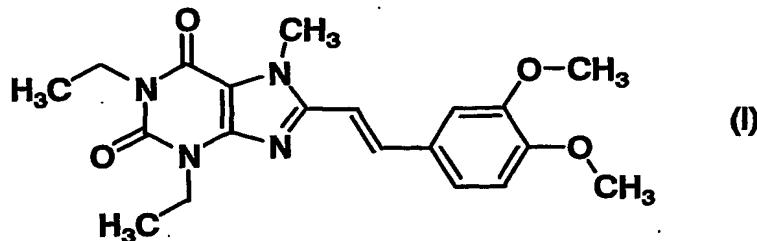
(56) (a)式(I)



で表される(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩を含有する第1成分と(b)抗うつ薬を含有する第2成分を有する

ことを特徴とするキット。

(57) (a)式(I)



で表される(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩を含有する第1成分と(b)抗うつ薬を含有する第2成分を有することを特徴とするうつ病の治療用キット。

(58) 抗うつ薬が三環系抗うつ剤、四環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、ドパミン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、モノアミンオキシダーゼ阻害剤または5-HT₂アンタゴニストである上記(56)または(57)記載のキット。

(59) 抗うつ薬が三環系抗うつ剤である上記(56)または(57)記載のキット。

(60) 三環系抗うつ剤が塩酸イミプラミン、塩酸クロミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、マレイン酸トリミプラミン、ロフェプラミン、塩酸ロフェプラミン、塩酸ドスレピン、プロトリプチリン、ドキセピンまたは塩酸デシプラミンである上記(59)記載のキット。

(61) 抗うつ薬が四環系抗うつ剤である上記(56)または(57)記載のキット。

(62) 四環系抗うつ剤が塩酸マプロチリン、塩酸ミアンセリンまたはマレイン酸セチチルチリンである上記(61)記載のキット。

(63) 抗うつ薬が選択的セロトニン再取り込み阻害剤である上記(56)または(57)記載のキット。

(64) 選択的セロトニン再取り込み阻害剤が塩酸フルオキセチン、

塩酸セルトラリン、塩酸パロキセチン、塩酸パロキセチン水和物、臭化水素酸チタロプラム、マレイン酸フルボキサミン、塩酸トラゾドンまたは塩酸ネファゾドンである上記(63)記載のキット。

(65) 抗うつ薬が選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である上記(56)または(57)記載のキット。

(66) 選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤がメシル酸レボキセチン、ミルタザピン、塩酸マプロチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、ブロピオノンまたは塩酸ブロピオノンである上記(65)記載のキット。

(67) 抗うつ薬がセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である上記(56)または(57)記載のキット。

(68) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤が塩酸ミルナシプラン、塩酸ベンラファキシンまたは塩酸デュロキセチンである上記(67)記載のキット。

(69) 抗うつ薬がドパミン再取り込み阻害剤である上記(56)または(57)記載のキット。

(70) ドパミン再取り込み阻害剤が塩酸ベンラファキシンである上記(69)記載のキット。

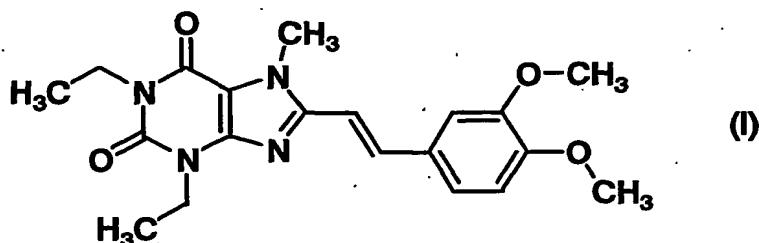
(71) 抗うつ薬がモノアミンオキシダーゼ阻害剤である上記(56)または(57)記載のキット。

(72) モノアミンオキシダーゼ阻害剤が塩酸セレギリン、メシル酸サフィナミドまたはモクロベミドである上記(71)記載のキット。

(73) 抗うつ薬が5-HT₂アンタゴニストである上記(56)または(57)記載のキット。

(74) 5-HT₂アンタゴニストがミルタザピン、塩酸トラゾドンまたは塩酸ネファゾドンである上記(73)記載のキット。

(75) (a)式(I)



で表される(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩および(b)抗うつ薬を同時にまたは時間を置いて別々に投与することを特徴とするうつ病の治療方法。

(76) 抗うつ薬が三環系抗うつ剤、四環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、ドパミン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、モノアミンオキシダーゼ阻害剤または5-HT₂アンタゴニストである上記(75)記載のうつ病の治療方法。

(77) 抗うつ薬が三環系抗うつ剤である上記(75)記載のうつ病の治療方法。

(78) 三環系抗うつ剤が塩酸イミプラミン、塩酸クロミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、マレイン酸トリミプラミン、ロフェプラミン、塩酸ロフェプラミン、塩酸ドスレピン、プロトリプチリン、ドキセピンまたは塩酸デシプラミンである上記(77)記載のうつ病の治療方法。

(79) 抗うつ薬が四環系抗うつ剤である上記(75)記載のうつ病の治療方法。

(80) 四環系抗うつ剤が塩酸マプロチリン、塩酸ミアンセリンまたはマレイン酸セチプチリンである上記(79)記載のうつ病の治療方法。

(81) 抗うつ薬が選択的セロトニン再取り込み阻害剤である上記(75)記載のうつ病の治療方法。

(82) 選択的セロトニン再取り込み阻害剤が塩酸フルオキセチン、塩酸セルトラリン、塩酸パロキセチン、塩酸パロキセチン水和物、臭化水素酸チタロプラム、マレイン酸フルボキサミン、塩酸トラゾドン

または塩酸ネファゾドンである上記(81)記載のうつ病の治療方法。

(83) 抗うつ薬が選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である上記(75)記載のうつ病の治療方法。

(84) 選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤がメシル酸レボキセチン、ミルタザピン、塩酸マプロチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、プロピオノンまたは塩酸プロピオノンである上記(83)記載のうつ病の治療方法。

(85) 抗うつ薬がセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である上記(75)記載のうつ病の治療方法。

(86) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤が塩酸ミルナシプラン、塩酸ベンラファキシンまたは塩酸デュロキセチンである上記(85)記載のうつ病の治療方法。

(87) 抗うつ薬がドパミン再取り込み阻害剤である上記(75)記載のうつ病の治療方法。

(88) ドパミン再取り込み阻害剤が塩酸ベンラファキシンである上記(87)記載のうつ病の治療方法。

(89) 抗うつ薬がモノアミンオキシダーゼ阻害剤である上記(75)記載のうつ病の治療方法。

(90) モノアミンオキシダーゼ阻害剤が塩酸セレギリン、メシル酸サフィナミドまたはモクロベミドである上記(89)記載のうつ病の治療方法。

(91) 抗うつ薬が5-HT₂アンタゴニストである上記(75)記載のうつ病の治療方法。

(92) 5-HT₂アンタゴニストがミルタザピン、塩酸トラゾドンまたは塩酸ネファゾドンである上記(91)記載のうつ病の治療方法。

(93) (a)アデノシンA_{2A}受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩と(b)モノアミンオキシダーゼ阻害剤とを含有する医薬組成物。

(94) モノアミンオキシダーゼ阻害剤と同時にまたは時間を置いて別々に投与するためのアデノシンA_{2A}受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(95) モノアミンオキシダーゼ阻害剤と同時にまたは時間を置いて別々に投与するためのアデノシン A_{2A} 受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

(96) (a)アデノシン A_{2A} 受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩と(b)モノアミンオキシダーゼ阻害剤とを含有し、それらを同時にまたは時間を置いて別々に投与するためのうつ病の治療剤。

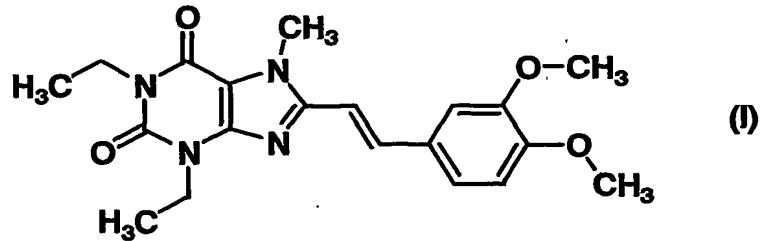
(97) (a)アデノシン A_{2A} 受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を含有する第1成分と(b)モノアミンオキシダーゼ阻害剤を含有する第2成分を有することを特徴とするキット。

(98) (a)アデノシン A_{2A} 受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を含有する第1成分と(b)モノアミンオキシダーゼ阻害剤を含有する第2成分を有することを特徴とするうつ病の治療用キット。

(99) (a)アデノシン A_{2A} 受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩および(b)モノアミンオキシダーゼ阻害剤を同時にまたは時間を置いて別々に投与することを特徴とするうつ病の治療方法。

(100) うつ病の治療剤の製造のための(a)アデノシン A_{2A} 受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩および(b)モノアミンオキシダーゼ阻害剤の組み合わせの使用。

(101) うつ病の治療剤の製造のための(a)式(I)



で表される(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容され

る塩および(b)抗うつ薬の組み合わせの使用。

(102) 抗うつ薬が三環系抗うつ剤、四環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、ドパミン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、モノアミンオキシダーゼ阻害剤または5-HT₂アンタゴニストである上記(101)記載の使用。

(103) 抗うつ薬が三環系抗うつ剤である上記(101)記載の使用。

(104) 三環系抗うつ剤が塩酸イミプラミン、塩酸クロミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、マレイン酸トリミプラミン、ロフェプラミン、塩酸ロフェプラミン、塩酸ドスレピン、プロトリプチリン、ドキセピンまたは塩酸デシプラミンである上記(103)記載の使用。

(105) 抗うつ薬が四環系抗うつ剤である上記(101)記載の使用。

(106) 四環系抗うつ剤が塩酸マプロチリン、塩酸ミアンセリンまたはマレイン酸セチプチリンである上記(105)記載の使用。

(107) 抗うつ薬が選択的セロトニン再取り込み阻害剤である上記(101)記載の使用。

(108) 選択的セロトニン再取り込み阻害剤が塩酸フルオキセチン、塩酸セルトラリン、塩酸パロキセチン、塩酸パロキセチン水和物、臭化水素酸チタロプラム、マレイン酸フルボキサミン、塩酸トラゾドンまたは塩酸ネファゾドンである上記(107)記載の使用。

(109) 抗うつ薬が選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である上記(101)記載の使用。

(110) 選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤がメシリ酸レボキセチン、ミルタザピン、塩酸マプロチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、ブロピオントラゾドンまたは塩酸ブロピオントラゾドンである上記(109)記載の使用。

(111) 抗うつ薬がセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である上記(101)記載の使用。

(112) セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤が塩酸ミルナシプラン、塩酸ベンラファキシンまたは塩酸デュロキセチンである上記(101)記載の使用。

る上記(111)記載の使用。

(113) 抗うつ薬がドパミン再取り込み阻害剤である上記(101)記載の使用。

(114) ドパミン再取り込み阻害剤が塩酸ベンラファキシンである上記(112)記載の使用。

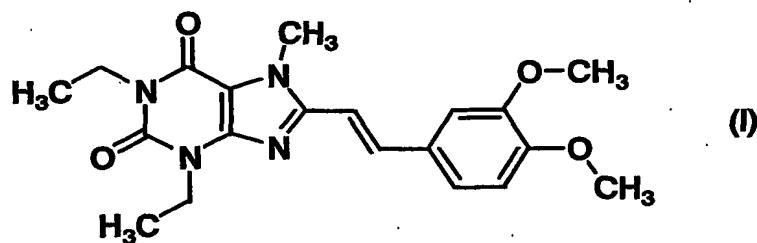
(115) 抗うつ薬がモノアミンオキシダーゼ阻害剤である上記(101)記載の使用。

(116) モノアミンオキシダーゼ阻害剤が塩酸セレギリン、メシリル酸サフィナミドまたはモクロベミドである上記(115)記載の使用。

(117) 抗うつ薬が5-HT₂アンタゴニストである上記(101)記載の使用。

(118) 5-HT₂アンタゴニストがミルタザピン、塩酸トラゾドンまたは塩酸ネファゾドンである上記(117)記載の使用。

以下、式(I)



で表される(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンを化合物(I)という。

化合物(I)の薬理学的に許容される塩としては、例えば薬理学的に許容される酸付加塩等があげられ、具体的には塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、メシリ酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩等の有機酸塩等があげられる。

化合物(I)の製造法は特に限定されないが、化合物(I)は、例えば特開平6-211856号、欧州特許第0590919号、特開平9-040652号等に記載の方法またはそれらに準じた方法により得られる。各製造法における目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば濾過、

抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離精製することができる。

化合物(I)の塩を取得したいとき、化合物(I)が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離塩基の形で得られる場合には、適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸等を加えて塩を形成させればよい。

また、化合物(I)およびその薬理学的に許容される塩は、水または各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これら付加物も本発明の医薬組成物、うつ病の治療剤、キット、うつ病の治療用キットまたはうつ病の治療方法に使用することができ、本発明の(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩に包含される。

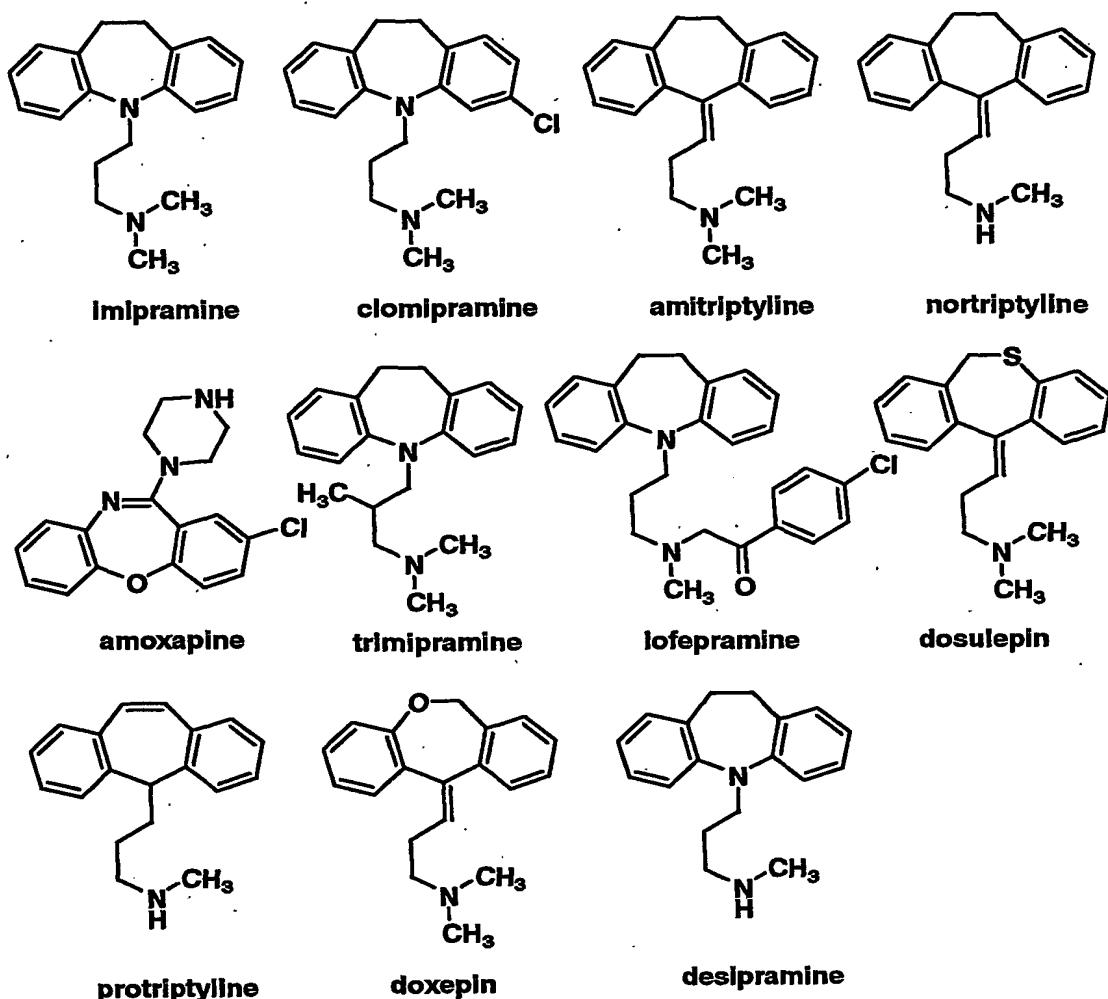
アデノシン A_{2A}受容体拮抗作用を有する化合物としては、アデノシン A_{2A}受容体拮抗作用を有する化合物であればいずれでもよく、例えば特許第 2928386 号公報、WO01/92264、US5565460、US5587378、US5543415、EP1016407、WO01/17999、WO01/62233、WO01/97786、WO01/92264、WO01/13681、WO00/13682、WO01/02409、WO99/26627、WO01/40230、WO00/24742、WO98/42711、WO00/17201、WO03/022283 等に記載の化合物等があげられ、これらの化合物は上記公報等に記載の製造法により得ることができる。アデノシン A_{2A}受容体拮抗作用を有する化合物の薬理学的に許容される塩としては、例えば薬理学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等があげられる。

アデノシン A_{2A}受容体拮抗作用を有する化合物の薬理学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩があげられ、薬理学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、薬理学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩

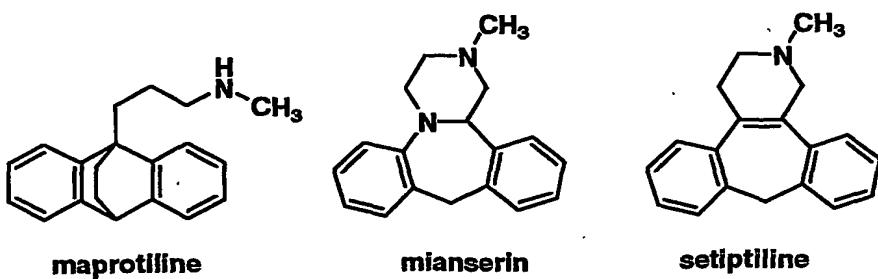
があげられ、薬理学的に許容される有機アミン付加塩としては、例えばモルホリン、ピペリジン等の付加塩があげられ、薬理学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えばリジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩があげられる。これらは、アデノシン A_{2A}受容体拮抗作用を有する化合物が塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸または塩基を加えて塩を形成させればよい。

抗うつ薬としては、例えば三環系抗うつ剤、四環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor ; SSRI) 、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (Selective Noradrenalin Reuptake Inhibitor ; Selective Norepinephrine Reuptake Inhibitor) 、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤 (Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor ; SNRI) 、ドパミン再取り込み阻害剤 (Dopamine Reuptake Inhibitor) 、モノアミンオキシダーゼ (MAO) 阻害剤、5-HT₂ アンタゴニスト等があげられ、禁忌がない限りこれらは単独でまたは組み合わせて、本発明の医薬組成物、うつ病の治療剤、キット、うつ病の治療用キットまたはうつ病の治療方法に用いられる。

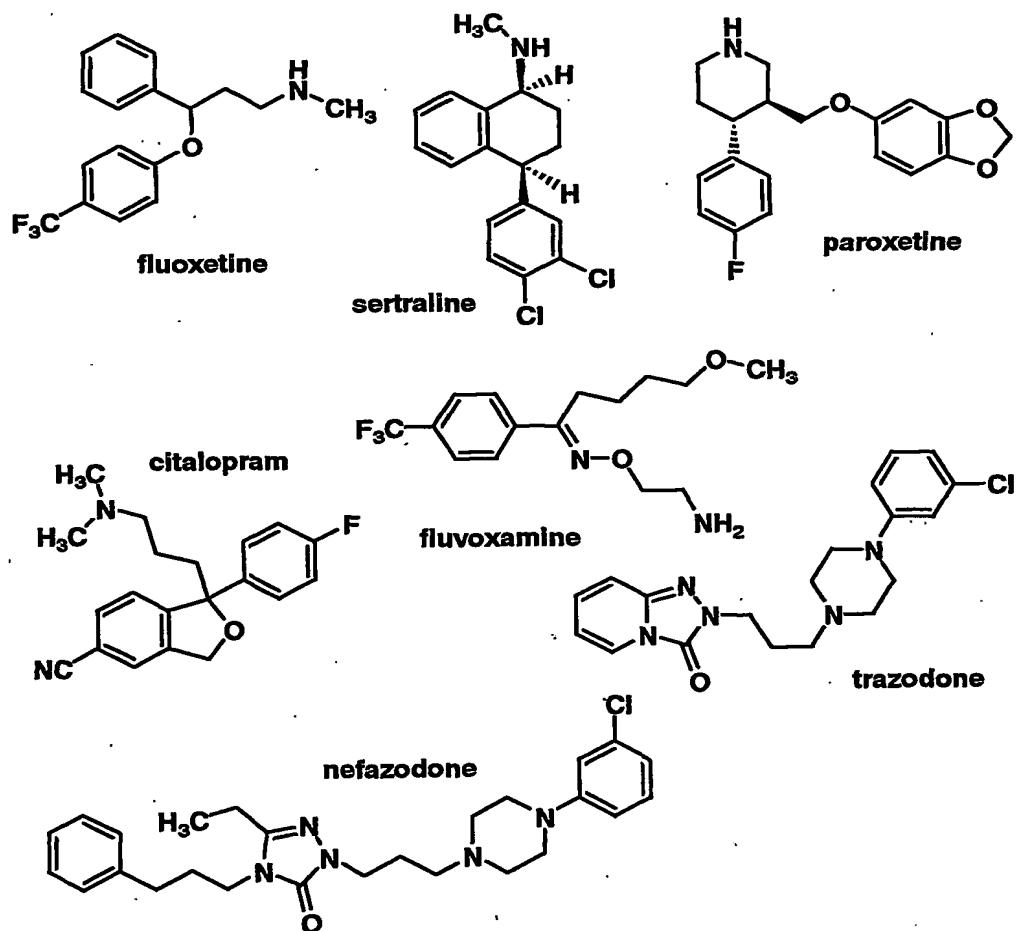
三環系抗うつ剤としては、例えばイミプラミン (imipramine) 、クロミプラミン (clomipramine) 、アミトリプチリン (amitriptyline) 、ノルトリプチリン (nortriptyline) 、アモキサピン (amoxapine) 、トリミプラミン (trimipramine) 、ロフェプラミン (lofepramine) 、ドスレピン (dosulepin) 、プロトリプチリン (protriptyline) 、ドキセピン (doxepin) 、デシプラミン (desipramine) 、それらの薬理学的に許容される塩 (該薬理学的に許容される塩としては、前記化合物(I)の薬理学的に許容される塩として例示した塩等があげられる) 等があげられ、それらは水和物等の形態であってもよい。中でも塩酸イミプラミン、塩酸クロミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、マレイン酸トリミプラミン、ロフェプラミン、塩酸ロフェプラミン、塩酸ドスレピン、プロトリプチリン、ドキセピンまたは塩酸デシプラミンが好ましい。



四環系抗うつ剤としては、例えばマプロチリン (maprotiline) 、ミアンセリン (mianserin) 、セチプチリン (setiptiline) 、それらの薬理学的に許容される塩（該薬理学的に許容される塩としては、前記化合物(I)の薬理学的に許容される塩として例示した塩等があげられる）等があげられ、それらは水和物等の形態であってもよい。中でも塩酸マプロチリン、塩酸ミアンセリンまたはマレイイン酸セチプチリンが好ましい。

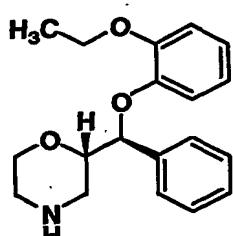


選択的セロトニン再取り込み阻害剤としては、選択的にセロトニンの再取り込みを阻害するものであればいずれでもよいが、例えばフルオキセチン (fluoxetine) 、セルトラリン (sertraline) 、パロキセチン (paroxetine) 、チタロプラム (citalopram) 、フルボキサミン (fluvoxamine) 、トラゾドン (trazodone) 、ネファゾドン (nefazodone) 、それらの薬理学的に許容される塩 (該薬理学的に許容される塩としては、前記化合物(I)の薬理学的に許容される塩として例示した塩等があげられる) 等があげられ、それらは水和物等の形態であってもよい。中でも塩酸フルオキセチン、塩酸セルトラリン、塩酸パロキセチン、塩酸パロキセチン水和物、臭化水素酸チタロプラム、マレイン酸フルボキサミン、塩酸トラゾドンまたは塩酸ネファゾドンが好ましい。

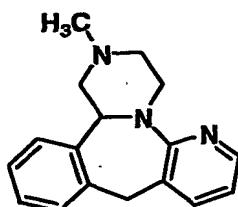


選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤としては、選択的にノル

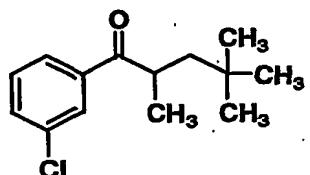
アドレナリンの再取り込みを阻害するものであればいずれでもよいが、例えばレボキセチン (reboxetine)、ミルタザピン (mirtazapine)、マプロチリン (maprotiline)、ノルトリプチリン (nortriptyline)、アモキサピン (amoxapine)、ブプロピオン (bupropion)、それらの薬理学的に許容される塩 (該薬理学的に許容される塩としては、前記化合物(I)の薬理学的に許容される塩として例示した塩等があげられる) 等があげられ、それらは水和物等の形態であってもよい。中でもメシル酸レボキセチン、ミルタザピン、塩酸マプロチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオンまたは塩酸ブプロピオンが好ましい。



reboxetine

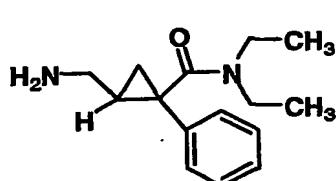


mirtazapine

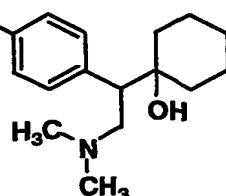


bupropion

セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤としては、選択的にセロトニンおよびノルアドレナリンの再取り込みを阻害するものであればいずれでもよいが、例えばミルナシプラン (milnacipran)、ベンラファキシン (venlafaxine)、デュロキセチン (duloxetine)、それらの薬理学的に許容される塩 (該薬理学的に許容される塩としては、前記化合物(I)の薬理学的に許容される塩として例示した塩等があげられる) 等があげられ、それらは水和物等の形態であってもよい。中でも塩酸ミルナシプラン、塩酸ベンラファキシンまたは塩酸デュロキセチンが好ましい。



milnacipran



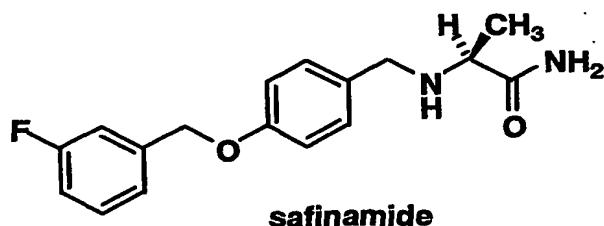
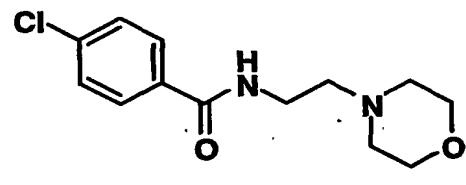
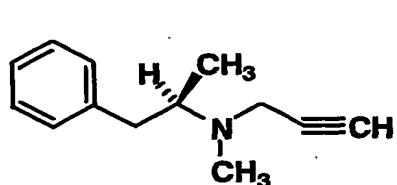
venlafaxine



duloxetine

ドパミン再取り込み阻害剤としては、ドパミンの再取り込みを阻害するものであればいずれでもよいが、例えばベンラファキシン (venlafaxine)、その薬理学的に許容される塩（該薬理学的に許容される塩としては、前記化合物(I)の薬理学的に許容される塩として例示した塩等があげられる）等があげられ、それらは水和物等の形態であってもよい。中でも塩酸ベンラファキシンが好ましい。

MAO 阻害剤としては、モノアミンオキシダーゼを阻害することにより生体アミン（アドレナリン、ノルアドレナリン、セロトニン等）の脳内含有量を増加させるものであればいずれでもよいが、例えばセレギリン (selegiline)、サフィナミド (safinamide)、モクロベミド (moclobemide)、フェネルジン (phenelzine)、イソカルボキサジド (isocarboxazid)、トランニルシプロミン (tranylcypromine)、それらの薬理学的に許容される塩（該薬理学的に許容される塩としては、前記化合物(I)の薬理学的に許容される塩として例示した塩等があげられる）等があげられ、それらは水和物等の形態であってもよい。中でも塩酸セレギリン、メシル酸サフィナミドまたはモクロベミドが好ましい。



5-HT₂ アンタゴニストとしては、例えばミルタザピン (mirtazapine)、トラゾドン (trazodone)、ネファゾドン (nefazodone)、それらの薬理学的に許容される塩（該薬理学的に許容される塩としては、前記化合物(I)の薬理学的に許容される塩として

例示した塩等があげられる)等があげられ、それらは水和物等の形態であってもよい。中でも、ミルタザピン、塩酸トラゾドンまたは塩酸ネファゾドンが好ましい。

本発明の医薬組成物は、例えうつ病等の精神系障害疾患の治療および/または予防に使用することができる。

本発明の医薬組成物もしくはうつ病の治療剤で使用される化合物(I)もしくはその薬理学的に許容される塩と抗うつ薬、または本発明のうつ病の治療剤で使用されるアデノシン A_{2A} 受容体拮抗作用を有する化合物もしくはその薬理学的に許容される塩とモノアミンオキシダーゼ阻害剤は、これらそれぞれの有効成分を含有するように製剤化したものであれば、単剤(合剤)としてでも複数の製剤の組み合わせとしてでも使用または投与することができるが、中でも2つ以上の製剤の組み合わせが好ましい。なお、これら製剤は、例えば錠剤、注射剤等の形態として用いることが好ましい。複数の製剤の組み合わせとして使用または投与する際には、これらは同時にまたは時間を置いて別々に使用または投与することができる。

これらを、時間を置いて別々に使用または投与する際には、組み合わせる製剤の特性(作用発現時間、作用発現ピーク等)に合わせて時間を置けばよく、その間隔、および使用または投与の順番は特に限定されないが、例えば5分間~72時間、好ましくは30分間~30時間の間隔を置いて使用または投与される。

化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩と抗うつ薬は、例えば、化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩に対し抗うつ薬0.0001~1000重量%、好ましくは0.001~500重量%、より好ましくは0.005~300重量%の範囲で組み合わされる。

アデノシン A_{2A} 受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩とモノアミンオキシダーゼ阻害剤は、例えば、アデノシン A_{2A} 受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩に対しモノアミンオキシダーゼ阻害剤0.0001~1000重量%、好ましくは0.001~500重量%、より好ましくは0.005~300重量%、さらに好ましくは0.01~200重量%の範囲で組み合わされる。

複数の製剤の組み合わせとして投与する際には、例えば(a)化合物(I)もしくはその薬理学的に許容される塩を含有する第1成分と、(b)抗うつ薬を含有する第2成分とを、または(a)アデノシン A_{2A}受容体拮抗作用を有する化合物もしくはその薬理学的に許容される塩を含有する第1成分と(b)モノアミンオキシダーゼ阻害剤を含有する第2成分とを、それぞれ上記のように別途製剤化し、キットとして作成しておき、このキットを用いてそれぞれの成分を同時にまたは時間を置いて、同一対象に対して同一経路または異なった経路で投与することもできる。

該キットとしては、例えば内容物と、保存する際に外部の温度や光による内容物である成分の変性、容器からの化学成分の溶出等がみられない容器であれば材質、形状等は特に限定されない2つ以上の容器（例えばバイアル、バッグ等）とからなり、内容物である上記第1成分と第2成分が別々の経路（例えばチューブ等）または同一の経路を介して投与可能な形態を有するものが用いられる。具体的には、錠剤、注射剤等のキットがあげられる。

また、本発明のうつ病の治療方法は、上記で記載した医薬組成物またはうつ病の治療剤で使用される化合物(I)もしくはアデノシン A_{2A}受容体拮抗作用を有する化合物またはそれらの薬理学的に許容される塩と抗うつ薬の使用または投与方法と同様にして実施できる。つまり、化合物(I)もしくはアデノシン A_{2A}受容体拮抗作用を有する化合物またはそれらの薬理学的に許容される塩と抗うつ薬を、それぞれの有効成分を含有するように製剤化し、例えば単剤としてまたは複数の製剤の組み合わせとして、好ましくは2つ以上の製剤を組み合わせて投与することにより実施できる。複数の製剤を組み合わせて投与する際には、これら製剤は、同時にまたは時間を置いて別々に投与することができ、上記で記載したようなキットを用いて投与することもできる。

次に、化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩および抗うつ薬を併用することによるうつ病の治療効果について試験例により具体的に説明する。

試験例 1 : マウス強制水泳法

試験は、うつ病の動物モデルである Porsolt らの方法 [Arch. Int. Pharmacodyn. Ther., 229, 327-336 (1977)] を参考にして実施した。

ddY 系雄性マウス（体重 20~35 g、日本 SLC）を 1 群 10 匹用いて実験を行った。

直径 10cm、高さ 25cm のアクリル製透明シリンダーに、約 24°C の水を入れた。水面の高さは容器の底から約 9cm となるようにした。

マウスを 1 匹ずつ水中に入れてから 6 分間強制的に水泳をさせて、6 分間のテストの最後の 4 分間における不動時間を測定した（有意差検定：Dunnett test）。

抗うつ薬および化合物(I)はそれぞれ 0.5%MC (メチルセルロース) を含有する注射用蒸留水（大塚製薬社製）への懸濁液として試験に用いた。抗うつ薬の投与時間は、抗うつ薬の作用発現ピークが化合物(I)の作用発現ピークと重なるように設定した。設定した時間に従い、抗うつ薬の単独投与群または抗うつ薬と化合物(I)の併用投与群には、抗うつ薬を含む懸濁液を経口投与した（マウス体重 10g あたり 0.1mL）。

抗うつ薬と化合物(I)の併用投与群には、さらに、化合物(I)を含む懸濁液を試験の 1 時間前に経口投与した（マウス体重 10g あたり 0.1mL）。溶媒対照群には試験化合物を含まない溶液 [0.5%MC を含有する注射用蒸留水（大塚製薬社製）] を、化合物(I)の単独投与群には化合物(I)を含む懸濁液を試験の 1 時間前にそれぞれ経口投与した（マウス体重 10g あたり 0.1mL）。

化合物(I)および抗うつ薬の併用効果は、以下の指標により評価した。

溶媒対照群での不動時間を 100% として、溶媒対照群での不動時間に対する上記各投与群での不動時間の増減率(%)を算出し、それぞれ比較した。それぞれの群における不動時間と不動時間の増減率(%)を第 1 表に示す。

第1表

試験化合物 (投与量: mg/kg)	不動時間 (秒)	
	平均値±標準誤差	溶媒対照群に対する 不動時間の増減率(%)
溶媒対照群	196.5±12.0	—
化合物(I) (0.08)	155.6±13.3*	-21
塩酸ベンラファキシン (5.00)	173.1±20.7*	-12
化合物(I) (0.08) + 塩酸ベンラファキシン (5.00)	118.2±17.4**	-40

* : Not Significant, ** : p < 0.01

試験例2: マウス尾懸垂法

試験は、うつ病の動物モデルである Steru らの方法 [Psychopharmacol., 85, 367-370 (1985)] を参考にして実施した。

ICR 系雄性マウス (体重 20~35g、日本 SLC) を 1 群 10 匹用いて実験を行った。

床面から約 60cm の高さとなるよう、アクリルまたは金属製の棒を水平に固定した。

マウスの尾部先端から約 2cm のところで、6 分間マウスを棒から吊し、6 分間のテストの最後の 4 分間における不動時間を測定した (有意差検定: Student's t test)。マウスの固定には、粘着テープを使用した。

抗うつ薬および化合物(I)はそれぞれ 0.5%MC (メチルセルロース) を含有する注射用蒸留水 (大塚製薬社製) への懸濁液として試験に用いた。抗うつ薬の投与時間は、それぞれの抗うつ薬の作用発現ピークが化合物(I)の作用発現ピークと重なるように設定した。それぞれの設定時間に従い、抗うつ薬の単独投与群または抗うつ薬と化合物(I)の併

用投与群には、抗うつ薬を含む懸濁液を経口投与した（マウス体重10gあたり0.1mL）。抗うつ薬と化合物(I)の併用投与群には、さらに、化合物(I)を含む懸濁液を試験の1時間前に経口投与した（マウス体重10gあたり0.1mL）。溶媒対照群には試験化合物を含まない溶液[0.5%MCを含有する注射用蒸留水（大塚製薬社製）]を、化合物(I)の単独投与群には化合物(I)を含む懸濁液を試験の1時間前にそれぞれ経口投与した（マウス体重10gあたり0.1mL）。

化合物(I)および抗うつ薬の併用効果は、以下の指標により評価した。

溶媒対照群での不動時間を100%として、溶媒対照群での不動時間に対する上記各投与群での不動時間の増減率(%)を算出し、それぞれ比較した。それぞれの群における不動時間と不動時間の増減率(%)を第2表および第3表に示す。

第2表

試験化合物 (投与量: mg/kg)	不動時間(秒)	
	平均値±標準誤差	溶媒対照群に対する 不動時間の増減率(%)
溶媒対照群	81.3±13.1	—
化合物(I) (0.04)	70.1±19.1 *	-14
塩酸パロキセチン水和物 (2.50)	79.6±16.6 *	-2
化合物(I) (0.04) + 塩酸パロキセチン水和物 (2.50)	31.7±9.6 **	-61

*: Not Significant, **: p < 0.01

第3表

		不動時間(秒)
試験化合物 (投与量: mg/kg)	平均値±標準誤差	溶媒対照群に対する 不動時間の増減率(%)
溶媒対照群	102.2±9.1	—
化合物(I) (0.04)	87.9±14.9 *	-26
塩酸フルオキセチン (10.00)	85.7±18.9 *	-16
化合物(I) (0.04) + 塩酸フルオキセチン (10.00)	40.5±14.3**	-60

* : Not Significant, ** : p < 0.01

試験例1および2の結果から、化合物(I)および抗うつ薬を併用投与することにより、抗うつ薬または化合物(I)を単独で投与する場合と比較して不動時間が大幅に減少することが分かった。つまり、化合物(I)またはその薬理学的に許容される塩および抗うつ薬を併用することにより、より効果的なうつ病の治療が可能であると考えられる。

上述したように、本発明の医薬組成物は、化合物(I)もしくはその薬理学的に許容される塩と抗うつ薬またはアデノシン A_{2A} 受容体拮抗作用を有する化合物もしくはその薬理学的に許容される塩とモノアミンオキシダーゼ阻害剤におけるそれぞれの有効成分を含有するよう製剤化したものであれば、単剤としてでも複数の製剤の組み合わせとしてでも使用、投与または製造することができる。これらの医薬組成物は、経口的または注射剤等の非経口的投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。また、複数の製剤の組み合わせとして使用または投与する際には、同時にまたは時間を置いて別々に使用または投与することができる。

これら製剤は、それぞれ有効成分の他に製剤学的に許容される希釈

剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、水、生理食塩水、植物油可溶化剤、等張化剤、保存剤、抗酸化剤等を用いて常法により作成することができる。

錠剤の調製にあたっては、例えば乳糖等の賦形剤、澱粉等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を常法に従って用いればよい。

注射剤の調製にあたっては、水、生理食塩水、植物油、溶剤、可溶化剤、等張化剤、保存剤、抗酸化剤等を常法により用いればよい。

上記の目的で、化合物(I)もしくはその薬理学的に許容される塩と抗うつ薬またはアデノシン A_{2A} 受容体拮抗作用を有する化合物もしくはその薬理学的に許容される塩とモノアミンオキシダーゼ阻害剤を、それぞれ複数の製剤の組み合わせとして使用または投与する場合には、それぞれの用量および投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、通常一日当たり、化合物(I)もしくはその薬理学的に許容される塩と抗うつ薬またはアデノシン A_{2A} 受容体拮抗作用を有する化合物もしくはその薬理学的に許容される塩とモノアミンオキシダーゼ阻害剤を、以下の用量で投与するのが好ましい。

経口的に例えば錠剤として投与する場合、化合物(I)もしくはその薬理学的に許容される塩と抗うつ薬またはアデノシン A_{2A} 受容体拮抗作用を有する化合物もしくはその薬理学的に許容される塩とモノアミンオキシダーゼ阻害剤とを、通常一日当たり、それぞれ 0.0001～50mg/kg と 0.001～1000mg/kg、好ましくは 0.001～30mg/kg と 0.005～100mg/kg、より好ましくは 0.005～20mg/kg と 0.01～50mg/kg 通常一日一回ないし数回にわけて、同時にまたは時間を置いて別々に投与する。

非経口的に例えば注射剤として投与する場合、化合物(I)もしくはその薬理学的に許容される塩と抗うつ薬またはアデノシン A_{2A} 受容体拮抗作用を有する化合物もしくはその薬理学的に許容される塩とモノアミンオキシダーゼ阻害剤とを、通常一日当たり、それぞれ 0.0001～50mg/kg と 0.0005～500mg/kg、好ましくは 0.0005～20mg/kg と

0.005～100mg/kg、より好ましくは0.001～15mg/kgと0.03～30mg/kg、通常一日一回ないし数回にわけて、同時にまたは時間を置いて別々に投与する。

また上記の目的で、化合物(I)もしくはその薬理学的に許容される塩と抗うつ薬またはアデノシンA_{2A}受容体拮抗作用を有する化合物もしくはその薬理学的に許容される塩とモノアミンオキシダーゼ阻害剤を単剤として使用または投与する場合には、それぞれの用量および投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、上記の複数の製剤の組み合わせとして使用または投与する場合のそれぞれの用量で1つの製剤として調製し、使用または投与するのが好ましい。

以下に、本発明の態様を実施例で説明するが、本発明の範囲はこれら実施例により限定されることはない。

発明を実施するための最良の形態

実施例1：錠剤（化合物(I)）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物(I)40g、乳糖286.8gおよび馬鈴薯澱粉60gを混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液120gを加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム1.2gを加えて混合し、径8mmの杵をもった打錠機（菊水社製RT-15型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり化合物(I)20mgを含有する）を得る。

処方	化合物(I)	20 mg
乳糖		143.4mg
馬鈴薯澱粉		30 mg
ヒドロキシプロピルセルロース		6 mg
ステアリン酸マグネシウム		0.6mg
		200 mg

実施例2：錠剤（塩酸イミプラミン）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。塩酸イミプラミン50g、乳糖276.8gおよび馬鈴薯澱粉60gを混合し、これにヒドロキ

シプロピルセルロースの 10%水溶液 120g を加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム 1.2g を加えて混合し、径 8mm の杵をもった打錠機（菊水社製 RT-15 型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり塩酸イミプラミン 25mg を含有する）を得る。

処方	塩酸イミプラミン	25 mg
	乳糖	138.4mg
	馬鈴薯澱粉	30 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6mg
		200 mg

実施例 3：錠剤（化合物(I)と塩酸セレギリン）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物(I)20g、塩酸セレギリン 5g、乳糖 300.8g および馬鈴薯澱粉 61g を混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの 10%水溶液 120g を加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム 1.2g を加えて混合し、径 8mm の杵をもった打錠機（菊水社製 RT-15 型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり化合物(I)10mg と塩酸セレギリン 2.5mg を含有する）を得る。

処方	化合物(I)	10 mg
	塩酸セレギリン	2.5mg
	乳糖	150.4mg
	馬鈴薯澱粉	30.5mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6mg
		200 mg

実施例 4：錠剤（化合物(I)と塩酸ミアンセリン）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物(I)20g、塩酸ミアンセリン 20g、乳糖 285.8g および馬鈴薯澱粉 61g を混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの 10%水溶液 120g を加える。

この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム 1.2g を加えて混合し、径 8mm の杵をもった打錠機（菊水社製 RT-15 型）で打錠を行つて、錠剤（1錠あたり化合物(I)10mg と塩酸ミアンセリン 10mg を含有する）を得る。

処方 化合物(I)	10 mg
塩酸ミアンセリン	10 mg
乳糖	142.9mg
馬鈴薯澱粉	30.5mg
ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
ステアリン酸マグネシウム	<u>0.6mg</u>
	200 mg

実施例 5：錠剤（化合物(I)）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物(I)10g、乳糖 143.4g および馬鈴薯澱粉 40g を混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの 10%水溶液 60g を加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム 0.6g を加えて混合し、径 8mm の杵をもった打錠機（菊水社製 RT-15 型）で打錠を行つて、錠剤（1錠あたり化合物(I)5mg を含有する）を得る。

処方 化合物(I)	5 mg
乳糖	71.7mg
馬鈴薯澱粉	20 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	3 mg
ステアリン酸マグネシウム	<u>0.3mg</u>
	100 mg

実施例 6：錠剤（塩酸フルオキセチン）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。塩酸フルオキセチン 40g、乳糖 286.8g および馬鈴薯澱粉 60g を混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの 10%水溶液 120g を加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。

これにステアリン酸マグネシウム 1.2g を加えて混合し、径 8mm の杵をもった打錠機（菊水社製 RT-15 型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり塩酸フルオキセチン 20mg を含有する）を得る。

処方	塩酸フルオキセチン	20 mg
	乳糖	143.4mg
	馬鈴薯澱粉	30 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
	<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>0.6mg</u>
		200 mg

実施例 7：錠剤（化合物(I)と塩酸パロキセチン水和物）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物(I)10g、塩酸パロキセチン水和物 40g、乳糖 275.8g および馬鈴薯澱粉 61g を混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの 10%水溶液 120g を加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム 1.2g を加えて混合し、径 8mm の杵をもった打錠機（菊水社製 RT-15 型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり化合物(I)5mg と塩酸パロキセチン水和物 20mg を含有する）を得る。

処方	化合物(I)	5 mg
	塩酸パロキセチン水和物	20 mg
	乳糖	137.9mg
	馬鈴薯澱粉	30.5mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
	<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>0.6mg</u>
		200 mg

実施例 8：錠剤（塩酸ベンラファキシン）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。塩酸ベンラファキシン 100g、乳糖 248.8g および馬鈴薯澱粉 40g を混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの 10%水溶液 100g を加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム 1.2g を加えて混合し、径 8mm

の杵をもった打錠機（菊水社製 RT-15 型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり塩酸ベンラファキシン 50mg を含有する）を得る。

処方	塩酸ベンラファキシン	50 mg
	乳糖	124.4mg
	馬鈴薯澱粉	20 mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	5 mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6mg
		200 mg

実施例 9：錠剤（化合物(I)と塩酸ミルナシプラン）

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。化合物(I)10g、塩酸ミルナシプラン 30g、乳糖 285.8g および馬鈴薯澱粉 61g を混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの 10%水溶液 120g を加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム 1.2g を加えて混合し、径 8mm の杵をもった打錠機（菊水社製 RT-15 型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり化合物(I)5mg と塩酸ミルナシプラン 15mg を含有する）を得る。

処方	化合物(I)	5 mg
	塩酸ミルナシプラン	15 mg
	乳糖	142.9mg
	馬鈴薯澱粉	30.5mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6 mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6mg
		200 mg

実施例 10：注射剤（化合物(I)）

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物(I)0.5g を精製大豆油 100g に溶解させ、精製卵黄レシチン 12g および注射用グリセリン 25g を加える。この混合物を常法により注射用蒸留水で 1000mL として練合・乳化する。得られた分散液を 0.2μm のディスポーザブル型メンブランフィルターを用いて無菌濾過後、ガラスバイアルに 2mL ずつ無菌的に充填して、注射剤（1バイアルあたり化合

物(I)1mgを含有する)を得る。

処方 化合物(I)	1 mg
精製大豆油	200 mg
精製卵黄レシチン	24 mg
注射用グリセリン	50 mg
<u>注射用蒸留水</u>	<u>1.72mL</u>
	2.00mL

実施例 1 1 : 注射剤 (ブプロピオン)

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。ブプロオピオン5gを精製大豆油100gに溶解させ、精製卵黄レシチン12gおよび注射用グリセリン25gを加える。

この混合物を常法により注射用蒸留水で1000mLとして練合・乳化する。得られた分散液を0.2μmのディスポーザブル型メンブランフィルターを用いて無菌濾過後、ガラスバイアルに2mLずつ無菌的に充填して、注射剤(1バイアルあたりブプロオピオン10mgを含有する)を得る。

処方 ブプロピオン	10 mg
精製大豆油	200 mg
精製卵黄レシチン	24 mg
注射用グリセリン	50 mg
<u>注射用蒸留水</u>	<u>1.72mL</u>
	2.00mL

実施例 1 2 : 注射剤 (化合物(I)と塩酸クロミプラミン)

常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。化合物(I)1gおよび塩酸クロミプラミン12.5gを精製大豆油100gに溶解させ、精製卵黄レシチン12gおよび注射用グリセリン25gを加える。この混合物を常法により注射用蒸留水で1000mLとして練合・乳化する。得られた分散液を0.2μmのディスポーザブル型メンブランフィルターを用いて無菌濾過後、ガラスバイアルに2mLずつ無菌的に充填して、注射剤(1バイアルあたり化合物(I)2mgと塩酸クロミプラミン25mgを含有する)を得る。

処方 化合物(I)	2	mg
塩酸クロミプラミン	25	mg
精製大豆油	200	mg
精製卵黄レシチン	24	mg
注射用グリセリン	50	mg
<u>注射用蒸留水</u>	<u>1.62mL</u>	
	2.00mL	

実施例 1 3 : 錠剤 (塩酸ネファゾドン)

常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。塩酸ネファゾドン 100g、乳糖 248.8g および馬鈴薯澱粉 40g を混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの 10%水溶液 100g を加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム 1.2g を加えて混合し、径 8mm の杵をもった打錠機（菊水社製 RT-15 型）で打錠を行って、錠剤（1錠あたり塩酸ネファゾドン 50mg を含有する）を得る。

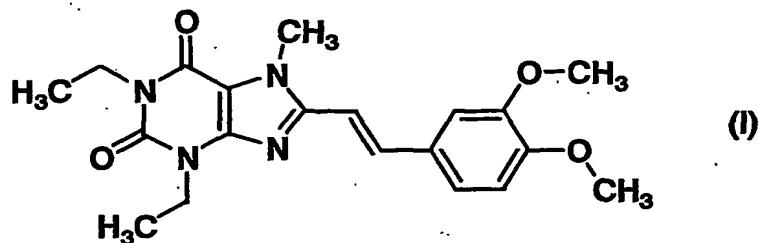
処方 塩酸ネファゾドン	50	mg
乳糖	124.4	mg
馬鈴薯澱粉	20	mg
ヒドロキシプロピルセルロース	5	mg
<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>0.6</u>	<u>mg</u>
	200	mg

産業上の利用可能性

本発明により、(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-ブリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩と抗うつ薬とを含有する医薬組成物等が提供される。

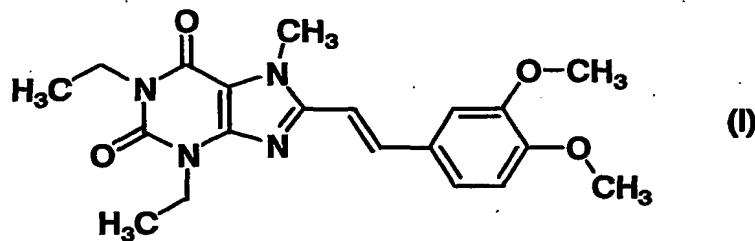
請求の範囲

1. (a)式(I)



で表される(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩と(b)抗うつ薬とを含有する医薬組成物。

2. 抗うつ薬と同時にまたは時間を置いて別々に投与するための式(I)



で表される(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

3. 抗うつ薬が三環系抗うつ剤、四環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、ドパミン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、モノアミンオキシダーゼ阻害剤またはセロトニン2(5-HT₂)アンタゴニストである請求の範囲1または2記載の医薬組成物。

4. 抗うつ薬が三環系抗うつ剤である請求の範囲1または2記載の医薬組成物。

5. 三環系抗うつ剤が塩酸イミプラミン、塩酸クロミプラミン、

塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、マレイン酸トリミプラミン、ロフェプラミン、塩酸ロフェプラミン、塩酸ドスレピン、プロトリプチリン、ドキセピンまたは塩酸デシプラミンである請求の範囲 4 記載の医薬組成物。

6. 抗うつ薬が四環系抗うつ剤である請求の範囲 1 または 2 記載の医薬組成物。

7. 四環系抗うつ剤が塩酸マプロチリン、塩酸ミアンセリンまたはマレイン酸セチプチリンである請求の範囲 6 記載の医薬組成物。

8. 抗うつ薬が選択的セロトニン再取り込み阻害剤である請求の範囲 1 または 2 記載の医薬組成物。

9. 選択的セロトニン再取り込み阻害剤が塩酸フルオキセチン、塩酸セルトラリン、塩酸パロキセチン、塩酸パロキセチン水和物、臭化水素酸チタロプラム、マレイン酸フルボキサミン、塩酸トラゾドンまたは塩酸ネファゾドンである請求の範囲 8 記載の医薬組成物。

10. 抗うつ薬が選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である請求の範囲 1 または 2 記載の医薬組成物。

11. 選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤がメシル酸レボキセチン、ミルタザピン、塩酸マプロチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、ブプロピオンまたは塩酸ブプロピオンである請求の範囲 10 記載の医薬組成物。

12. 抗うつ薬がセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である請求の範囲 1 または 2 記載の医薬組成物。

13. セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤が塩酸ミルナシプラン、塩酸ベンラファキシンまたは塩酸デュロキセチンである請求の範囲 12 記載の医薬組成物。

14. 抗うつ薬がドパミン再取り込み阻害剤である請求の範囲 1 または 2 記載の医薬組成物。

15. ドパミン再取り込み阻害剤が塩酸ベンラファキシンである請求の範囲 14 記載の医薬組成物。

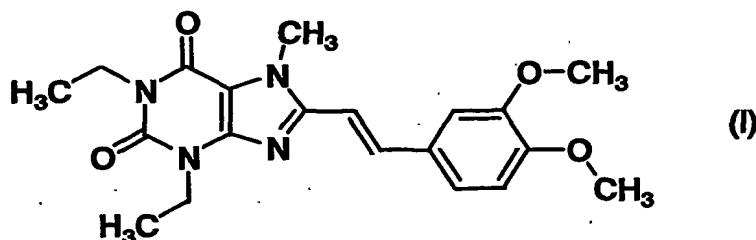
16. 抗うつ薬がモノアミンオキシダーゼ阻害剤である請求の範囲 1 または 2 記載の医薬組成物。

17. モノアミンオキシダーゼ阻害剤が塩酸セレギリン、メシル酸サフィナミドまたはモクロベミドである請求の範囲 16 記載の医薬組成物。

18. 抗うつ薬が 5-HT₂ アンタゴニストである請求の範囲 1 または 2 記載の医薬組成物。

19. 5-HT₂ アンタゴニストがミルタザピン、塩酸トラゾドンまたは塩酸ネファゾドンである請求の範囲 18 記載の医薬組成物。

20. (a)式(I)



で表される(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩と(b)抗うつ薬とを含有し、それらを同時にまたは時間を置いて別々に投与するためのうつ病の治療剤。

21. 抗うつ薬が三環系抗うつ剤、四環系抗うつ剤、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、ドパミン再取り込み阻害剤、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、モノアミンオキシダーゼ阻害剤または 5-HT₂ アンタゴニストである請求の範囲 20 記載のうつ病の治療剤。

22. 抗うつ薬が三環系抗うつ剤である請求の範囲 20 記載のうつ病の治療剤。

23. 三環系抗うつ剤が塩酸イミプラミン、塩酸クロミプラミン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、マレイン酸トリミプラミン、ロフェプラミン、塩酸ロフェプラミン、塩酸ドスレピン、プロトリプチリン、ドキセピンまたは塩酸デシプラミンである請求の範囲 22 記載のうつ病の治療剤。

24. 抗うつ薬が四環系抗うつ剤である請求の範囲 20 記載のう

つ病の治療剤。

25. 四環系抗うつ剤が塩酸マプロチリン、塩酸ミアンセリンまたはマレイン酸セチブチリンである請求の範囲 24 記載のうつ病の治療剤。

26. 抗うつ薬が選択的セロトニン再取り込み阻害剤である請求の範囲 20 記載のうつ病の治療剤。

27. 選択的セロトニン再取り込み阻害剤が塩酸フルオキセチン、塩酸セルトラリン、塩酸パロキセチン、塩酸パロキセチン水和物、臭化水素酸チタロプラム、マレイン酸フルボキサミン、塩酸トラゾドンまたは塩酸ネファゾドンである請求の範囲 26 記載のうつ病の治療剤。

28. 抗うつ薬が選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である請求の範囲 20 記載のうつ病の治療剤。

29. 選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤がメシル酸レボキセチン、ミルタザピン、塩酸マプロチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、プロピオノンまたは塩酸プロピオノンである請求の範囲 28 記載のうつ病の治療剤。

30. 抗うつ薬がセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤である請求の範囲 20 記載のうつ病の治療剤。

31. セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤が塩酸ミルナシプラン、塩酸ベンラファキシンまたは塩酸デュロキセチンである請求の範囲 30 記載のうつ病の治療剤。

32. 抗うつ薬がドパミン再取り込み阻害剤である請求の範囲 20 記載のうつ病の治療剤。

33. ドパミン再取り込み阻害剤が塩酸ベンラファキシンである請求の範囲 32 記載のうつ病の治療剤。

34. 抗うつ薬がモノアミンオキシダーゼ阻害剤である請求の範囲 20 記載のうつ病の治療剤。

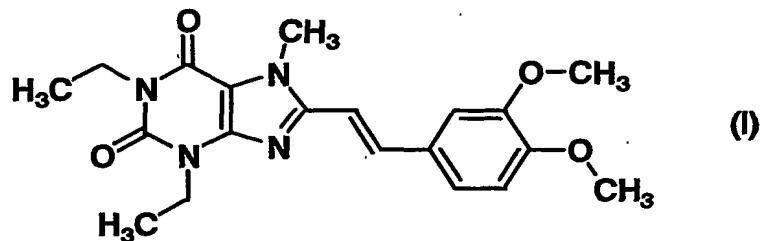
35. モノアミンオキシダーゼ阻害剤が塩酸セレギリン、メシル酸サフィナミドまたはモクロベミドである請求の範囲 34 記載のうつ病の治療剤。

36. 抗うつ薬が 5-HT₂アンタゴニストである請求の範囲 20 記

載のうつ病の治療剤。

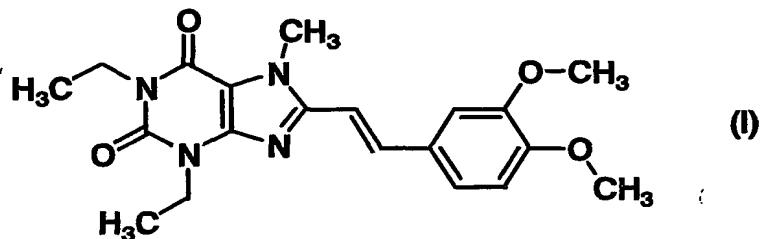
37. 5-HT₂アンタゴニストがミルタザピン、塩酸トラゾドンまたは塩酸ネファゾドンである請求の範囲36記載のうつ病の治療剤。

38. 抗うつ薬と同時にまたは時間と置いて別々に投与するための式(I)



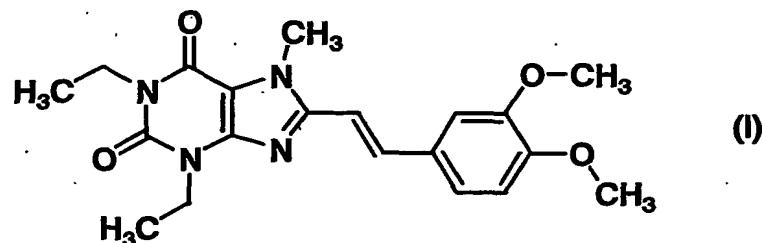
で表される(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-ブリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩。

39. (a)式(I)



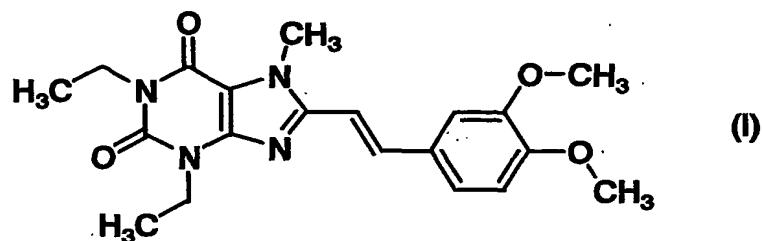
で表される(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-ブリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩を含有する第1成分と(b)抗うつ薬を含有する第2成分を有することを特徴とするキット。

40. (a)式(I)



で表される(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩を含有する第1成分と(b)抗うつ薬を含有する第2成分を有することを特徴とするうつ病の治療用キット。

41. (a)式(I)



で表される(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩および(b)抗うつ薬を同時にまたは時間を置いて別々に投与することを特徴とするうつ病の治療方法。

42. (a)アデノシン A_{2A}受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩と(b)モノアミンオキシダーゼ阻害剤とを含有する医薬組成物。

43. モノアミンオキシダーゼ阻害剤と同時にまたは時間を置いて別々に投与するためのアデノシン A_{2A}受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩。

44. モノアミンオキシダーゼ阻害剤と同時にまたは時間を置いて別々に投与するためのアデノシン A_{2A}受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

45. (a)アデノシン A_{2A}受容体拮抗作用を有する化合物または

その薬理学的に許容される塩と(b)モノアミンオキシダーゼ阻害剤とを含有し、それらを同時にまたは時間を置いて別々に投与するためのうつ病の治療剤。

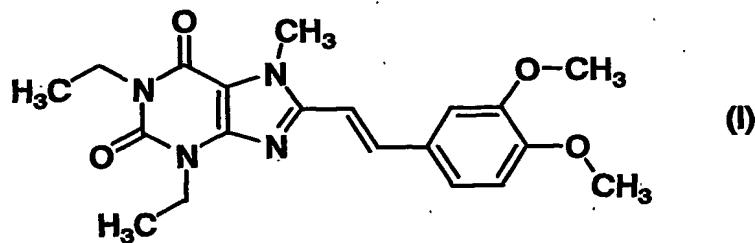
46. (a)アデノシン A_{2A}受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を含有する第1成分と(b)モノアミンオキシダーゼ阻害剤を含有する第2成分を有することを特徴とするキット。

47. (a)アデノシン A_{2A}受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩を含有する第1成分と(b)モノアミンオキシダーゼ阻害剤を含有する第2成分を有することを特徴とするうつ病の治療用キット。

48. (a)アデノシン A_{2A}受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩および(b)モノアミンオキシダーゼ阻害剤を同時にまたは時間を置いて別々に投与することを特徴とするうつ病の治療方法。

49. うつ病の治療剤の製造のための(a)アデノシン A_{2A}受容体拮抗作用を有する化合物またはその薬理学的に許容される塩および(b)モノアミンオキシダーゼ阻害剤の組み合わせの使用。

50. うつ病の治療剤の製造のための(a)式(I)



で表される(E)-8-(3,4-ジメトキシスチリル)-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンまたはその薬理学的に許容される塩および(b)抗うつ薬の組み合わせの使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010758

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K31/52, 31/137, 31/335, 31/343, 31/36, 31/38, 31/381, 31/435, 31/496, 31/5375, 31/55, 31/553, A61P25/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K31/52, 31/137, 31/335, 31/343, 31/36, 31/38, 31/381, 31/435, 31/496, 31/5375, 31/55, 31/553, A61P25/24

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI (DIALOG), BIOSIS (DIALOG), CAS (STN), MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2928386 B (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 14 May, 1999 (14.05.99), & WO 94/11114 A1 & EP 628311 A1 & US 5543415 A	1-40, 42-50
Y	WO 03/22283 A1 (SCHERING CORP.), 20 March, 2003 (20.03.03), & US 2003-139395 A1	1-40, 42-50

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
25 October, 2004 (25.10.04)Date of mailing of the international search report
16 November, 2004 (16.11.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2004/010758

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 41
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 41 involves methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(I.P.C.))

Int. Cl' A61K31/52, 31/137, 31/335, 31/343, 31/36, 31/38, 31/381, 31/435, 31/496, 31/5375, 31/55, 31/553, A61P25/24

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(I.P.C.))

Int. Cl' A61K31/52, 31/137, 31/335, 31/343, 31/36, 31/38, 31/381, 31/435, 31/496, 31/5375, 31/55, 31/553, A61P25/24

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

WPI (DIALOG)、BIOSIS (DIALOG)、CAS (STN)、MEDLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2928386 B (協和醸酵工業株式会社) 1999. 05. 14 & WO 94/1114 A1 & EP 628311 A1 & US 5543415 A	1-40 42-50
Y	WO 03/22283 A1 (SCHERLING CORPORATION) 2003. 03. 20 & US 2003-139395 A1	1-40 42-50

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

25. 10. 2004

国際調査報告の発送日

16.11.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

加藤 浩

4C

9050

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 41 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲41は、人の身体の治療による処置を含んでおり、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかつた。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかつたので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあつた。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかつた。